



RAPPORTI ISTISAN 19|26

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Studio di monitoraggio del rischio residuo di trasmissione trasfusionale delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana e virus dell'epatite B e C (Italia, 2009-2018)

C. Velati, L. Romanò, I. Pati, L. Catalano, V. Piccinini,
G. Marano, S. Pupella, G. Pisani, A. Zanetti, G.M. Liumbruno



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Studio di monitoraggio
del rischio residuo di trasmissione trasfusionale
delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana
e virus dell'epatite B e C (Italia, 2009-2018)**

Claudio Velati (a), Luisa Romanò (b), Ilaria Pati (a), Liviana Catalano (a),
Vanessa Piccinini (a), Giuseppe Marano (a), Simonetta Pupella (a),
Giulio Pisani (c), Alessandro Zanetti (b), Giancarlo M. Liunbruno (a)

(a) Centro Nazionale Sangue, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

*(c) Centro Nazionale per il Controllo e Valutazione dei Farmaci,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
19/26**

Istituto Superiore di Sanità

Studio di monitoraggio del rischio residuo di trasmissione trasfusionale delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana e virus dell'epatite B e C (Italia, 2009-2018).

Claudio Velati, Luisa Romanò, Ilaria Pati, Liviana Catalano, Vanessa Piccinini, Giuseppe Marano, Simonetta Pupella, Giulio Pisani, Alessandro Zanetti, Giancarlo M. Liumbruno.
2019, 30 p. Rapporti ISTISAN 19/26 (in Italiano)

La rilevazione dei dati di sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue in Italia avviene, dal 2009, mediante il Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA). Questo report ha lo scopo fornire una valutazione del rischio residuo di trasmissione trasfusionale delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana e virus dell'epatite B e C nella popolazione dei donatori di sangue in Italia, alla luce delle risultanze della rilevazione condotta con il SISTRA negli anni dal 2009 al 2018.

Parole chiave: HCV; HIV; HBV; Incidenza; Prevalenza; Rischio residuo trasfusionale

Istituto Superiore di Sanità

Monitoring of residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections (Italy, 2009-2018).

Claudio Velati, Luisa Romanò, Ilaria Pati, Liviana Catalano, Vanessa Piccinini, Giuseppe Marano, Simonetta Pupella, Giulio Pisani, Alessandro Zanetti, Giancarlo M. Liumbruno.
2019, 30 p. Rapporti ISTISAN 19/26 (in Italian)

The collection of data regarding the blood donors epidemiological surveillance in Italy, since 2009, has been carried out through the Italian national blood information system (*Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali, SISTRA*). The aim of this report is to evaluate the residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections in Italian blood donor population, using the data collected by SISTRA from 2009 to 2018.

Key words: HCV; HIV; HBV; Incidence; Prevalence; Transfusional residual risk

Per informazioni su questo documento scrivere a: direzione.cns@iss.it; segreteria generale.cns@iss.it

Il rapporto è accessibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo testo come segue:

Velati C, Romanò L, Pati I, Catalano L, Piccinini V, Marano G, Pupella S, Pisani G, Zanetti A, Liumbruno GM. *Studio di monitoraggio del rischio residuo di trasmissione trasfusionale delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana e virus dell'epatite B e C (Italia, 2009-2018)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/26).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Introduzione	1
Donatori testati e donazioni	3
Tipologia di donatori	3
Testing	3
Donatori e donazioni.....	4
Donatori risultati positivi ai test di screening	7
Epidemiologia	12
Approfondimenti su HBV	16
HBV e vaccinazione	20
Rischio residuo trasfusionale per HIV, HCV e HBV	21
Considerazioni conclusive	26
Bibliografia	29

INTRODUZIONE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) coordina il Sistema Informativo dei Servizi TRAsfusionali (SISTRA), istituito con apposito Decreto Ministeriale (1) e inserito nel nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) del Ministero della Salute.

Il SISTRA è conforme alle regole tecniche e alle politiche di sicurezza delle strutture informative del Sistema Pubblico di Connettività (SPC) (2-4).

Le informazioni sono codificate secondo lo standard prodotto dall'Ente Nazionale Italiano di Unificazione UNI 10529 (5), che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e di emocomponenti raccolte, prodotte e trasfuse. La modalità di trasmissione delle informazioni al SISTRA è duplice: attraverso i sistemi informativi regionali dei Servizi trasfusionali – mediante lo scambio di file XML (*eXtensible Markup Language*) – oppure direttamente attraverso l'accesso via web dei Servizi trasfusionali, ove le Regioni/Province Autonome (PA) abbiano delegato ad essi il conferimento dei dati. Inoltre, il SISTRA raccoglie i dati di attività dell'intera rete trasfusionale italiana e garantisce che il flusso informativo, che origina dai Servizi trasfusionali, dopo la validazione a cura delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), pervenga al CNS per la successiva verifica e pubblicazione.

Il presente rapporto si basa sui dati, aggiornati e validati all'anno 2018, della sezione relativa alla sorveglianza epidemiologica dei donatori, che fa parte della macro-area della emovigilanza del SISTRA, e applica a tali dati i modelli matematici oggi utilizzati in ambito internazionale per quantificare il cosiddetto rischio residuo (RR) trasfusionale. Con tale espressione si intende quantificare il rischio che una unità di sangue o emocomponente, risultata negativa ai test di screening oggi in uso in Italia, ma portatrice di una minima carica virale, possa essere trasfusa ad un paziente.

Il rischio di contrarre il virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV), il virus dell'immunodeficienza umana (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) e il virus dell'epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV), con la trasfusione di sangue, è drasticamente diminuito attraverso l'adozione di criteri restrittivi per la selezione dei donatori di sangue, l'introduzione dei test sierologici, basati sulla ricerca di antigeni e/o di anticorpi specifici, e la successiva introduzione dei test molecolari (*Nucleic Acid Test*, NAT) per lo screening dei donatori.

A seguito di ciò, nella maggior parte dei Paesi, l'RR di trasmissione trasfusionale di HCV, HBV e di HIV è diventato troppo basso per poterlo calcolare attraverso approcci convenzionali, come il follow-up prospettico e retrospettivo sui pazienti trasfusi (6-7). Per questo motivo l'RR viene attualmente calcolato attraverso modelli matematici basati fondamentalmente su due parametri:

- il tasso di incidenza di una determinata infezione nella popolazione dei donatori;
- la lunghezza del “periodo finestra” dell'infezione virale legata al test di screening in uso; per NAT “periodo finestra” si intende il gap temporale che va dalla comparsa della viremia nel donatore alla prima rilevabilità attraverso specifici marcatori virali (8-12).

Infatti, il sangue raccolto durante il “periodo finestra” contiene comunque una carica virale, inferiore a quella rilevabile in funzione della sensibilità del test adottato, che può essere trasmessa al ricevente.

Pertanto, la sensibilità del test è fondamentale nel determinare la variazione di lunghezza del “periodo finestra” e, di conseguenza, nel calcolo dell'RR di trasmettere l'infezione.

Il monitoraggio dell'RR, attraverso la raccolta sistematica e aggiornata dei dati epidemiologici e di sorveglianza nella popolazione dei donatori di sangue, è un passaggio fondamentale per un

Sistema trasfusionale, e per la specifica Autorità competente, ai fini della adozione di tutte le misure necessarie a garantire la sicurezza trasfusionale per i pazienti.

In questo contesto, l'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) richiede che i produttori di medicinali derivati dal plasma raccolgano, al fine di garantire la sicurezza dei prodotti, dati epidemiologici sull'HCV, sull'HIV e sull'HBV (13) attraverso i Servizi trasfusionali che forniscono la materia prima per il frazionamento industriale.

Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) ha recentemente emanato linee guida per la stima dell'RR di trasmissione delle infezioni mediante trasfusione (14).

Entrambi i documenti (emessi dall'EMA e dalla WHO) forniscono formule semplificate per dare l'opportunità di una stima con qualsiasi tipo di metodologia di screening utilizzata.

Questo report ha lo scopo fornire una valutazione dell'RR di trasmissione trasfusionale delle infezioni da HIV, HCV e HBV nella popolazione dei donatori di sangue in Italia, alla luce delle risultanze della rilevazione condotta negli anni dal 2009 al 2018.

DONATORI TESTATI E DONAZIONI

Tipologia di donatori

I donatori di sangue che, secondo le normative italiane (15), sono volontari e non remunerati vengono classificati come segue:

1. *First time tested donor* (donatore FT)
persona il cui sangue/plasma è stato testato per la prima volta per i marcatori infettivologici previsti dalla normativa vigente. Questa categoria comprende:
 - 1.1. soggetti considerati in buone condizioni di salute dopo la valutazione anamnestica e clinica, che vengono testati per i marcatori infettivologici e che contestualmente donano sangue (donazione non differita);
 - 1.2. soggetti sottoposti a valutazione anamnestica e clinica, che vengono testati per i marcatori infettivologici, e solo dopo un determinato periodo di tempo a conclusione delle indagini (aspirante donatore), è loro permesso di donare il sangue.
2. *Repeat tested donor* (donatore RT)
persona precedentemente testata per i marcatori di infezione virale previsti dalla normativa vigente. Questa categoria comprende:
 - 2.1. coloro che donano il sangue e di cui risulta una precedente donazione, negativa ai test infettivologici, effettuata entro i precedenti 24 mesi;
 - 2.2. soggetto clinicamente valutato e testato per i marcatori infettivologici e che dona per la prima volta dopo l'esecuzione dei test (donazione differita, vedi i soggetti al punto 1.2).

Ai fini delle valutazioni epidemiologiche in questo studio sono stati considerati come FT solo i soggetti donatori alla prima donazione non differita (sottogruppo FT 1.1). Gli aspiranti donatori (sottogruppo FT 1.2) sono stati esclusi in quanto non effettuando alcuna donazione non incidono sulla valutazione dell'RR. Per questa categoria di donatori, inoltre, le informazioni relative ai test molecolari sono eterogenee.

Il rapporto tra donatori FT e RT è stato valutato sia su scala regionale, per rilevare possibili variazioni interregionali negli indici epidemiologici, sia sulla base delle tre macroaree geografiche (Nord, Centro, Sud e Isole).

Su tutte le donazioni di sangue ed emocomponenti vengono effettuate le ricerche sierologiche degli anticorpi anti-HCV, anti-HIV1-2 e dell'antigene di HIV-1 (p24) e HBV (HBsAg). Inoltre viene effettuata la ricerca (obbligatoria in Italia dal 2008) di HCV-RNA, HIV-RNA e HBV-DNA.

I test sierologici, condotti con tecniche di chemiluminescenza (*Chemiluminescence Immunoassays*, CLIA) di terza o quarta generazione con l'impiego di apparecchiature automatiche di differenti produttori, sono tutti rispondenti agli standard previsti dalla Guida EDQM (16).

Testing

Per i NAT sono stati utilizzati due metodi di amplificazione: l'amplificazione mediata da trascrizione (*Transcription-Mediated Amplification*, TMA) (Grifols, International SA: Sant Cugat

del Vallès, Barcellona, Spagna), con test in singolo (PROCLEIX Ultrio e PROCLEIX Ultrio Plus su piattaforma Tigris e la piattaforma Ultrio Elite su Panther); la reazione a catena della polimerasi in *real time* (*Real Time-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) (Roche Molecular System, Branchburg, USA) con test in mini-pool (MP) di 6 campioni (TaqScreen MPX e TaqScreen v2).

Inoltre, all'inizio del periodo di studio, il 2,5% del numero totale di donazioni è stato testato con PCR COBAS Ampliscreen (Roche Diagnostics, Branchburg, USA) in pool di 10-24 campioni; l'utilizzo di questo metodo è cessato alla fine del 2012. Più recentemente è stato introdotto il test ID (*Individual-Donation*) PCR (Roche MPX Test) (Cobas 6800/8800 Systems), impiegato sull'8,0% delle donazioni testate.

Per i campioni risultati ripetutamente reattivi sono stati eseguiti i test di conferma secondo le indicazioni dei produttori e lo specifico algoritmo previsto dal DM vigente in materia (17).

Un soggetto è considerato positivo se presenta un esito ripetutamente reattivo e confermato, secondo le metodiche in uso, per uno dei marcatori sierologici e/o molecolari impiegati.

Donatori e donazioni

Il numero totale dei donatori di sangue ed emocomponenti negli anni 2009-2018 è stato di 17.424.535 per un totale di 30.842.794 donazioni testate. Nella Tabella 1 vengono riportate le caratteristiche dei donatori.

Tabella 1. Donatori per tipologia, età, genere e area geografica in Italia (2009-2018)

Classe di età (anni)		Maschi (%)	Femmine (%)
Totale donatori	17.424.535		
18-25		11	18,7
26-35		18,2	19,7
36-45		28,9	25,5
46-55		27,9	24,4
56-65		13,1	11,1
66-70		0,8	0,5
<i>M/F ratio</i>			2,2
Donatori FT	2.723.639 (15,6%)		
18-25		22,6	27,7
26-35		23,4	22,6
36-45		26,7	24,6
46-55		20	19,1
56-65		7,1	6
66-70		0,2	0,1
<i>M/F ratio</i>			1,6
Donatori RT	14.700.896 (84,4%)		
18-25		9,1	16,6
26-35		17,4	19
36-45		29,3	25,8
46-55		29,2	25,7
56-65		14,1	12,4
66-70		0,9	0,6
<i>M/F ratio</i>			2,4
Donatori RT/FT ratio			
Nord			15,2
Centro			3,5
Sud/Isole			2,9
Italia			5,4

Nella Tabella 2 si riportano le caratteristiche relative alle donazioni.

Tabella 2. Caratteristiche delle donazioni in Italia (2009-2018)

Caratteristica	n.
Donazioni testate	
Totale donazioni	30.842.794
Donazioni da donatori FT	2.723.639 (8,8%)
Donazioni da donatori RT	28.119.155 (91,2%)
Donazioni testate con:	
NAT RT-PCR	51,6%
NAT TMA	48,4%
Indici di donazione*	
Totale	1,77
Donatori RT	1,91
Intervallo inter-donazione medio (IDI)	0,52 anni

RT-PCR Real Time Polymerase Chain Reaction; TMA Transcription-Mediated Amplification. *Indice di donazione = media di donazioni per anno

Nella Tabella 3 viene riportato il numero di donatori RT e in Tabella 4 il numero delle relative donazioni per ogni anno e per area geografica. Nella Tabella 5 è riportato il numero di donazioni per anno e area geografica per i donatori FT.

Tabella 3. Donatori RT divisi per anno e area geografica (2009-2018)

Anno	Nord	Centro	Sud/Isole	Totale
2009	765.192	266.931	393.668	1.425.791
2010	774.329	274.214	392.807	1.441.350
2011	790.711	271.018	413.201	1.474.930
2012	798.650	285.598	417.071	1.501.319
2013	795.427	282.889	426.055	1.504.371
2014	786.978	280.338	419.997	1.487.313
2015	782.037	287.288	419.576	1.488.901
2016	766.901	273.851	411.102	1.451.854
2017	754.916	275.419	422.278	1.452.613
2018	773.339	275.208	423.907	1.472.454
Totale	7.788.480	2.772.754	4.139.662	14.700.896

Tabella 4. Donazioni da RT divise per anno e area geografica (2009-2018)

Anno	Nord	Centro	Sud/Isole	Totale
2009	1.652.587	503.030	614.159	2.769.776
2010	1.677.270	506.522	640.893	2.824.685
2011	1.694.170	523.672	671.811	2.889.653
2012	1.689.065	526.934	689.770	2.905.769
2013	1.648.439	522.153	702.291	2.872.883
2014	1.604.957	518.483	692.794	2.816.234
2015	1.607.008	504.944	682.788	2.794.740
2016	1.578.523	492.065	689.895	2.760.483
2017	1.558.245	490.065	692.689	2.740.999
2018	1.548.001	493.531	702.401	2.743.933
Totale	16.258.265	5.081.399	6.779.491	28.119.155

Tabella 5. Donazioni da FT divise per anno e area geografica (2009-2018)

Anno	Nord	Centro	Sud/Isole	Totale
2009	55.068	73.093	136.474	264.635
2010	60.587	83.894	136.672	281.153
2011	60.146	100.086	137.089	297.321
2012	63.016	87.370	136.994	287.380
2013	55.779	83.728	132.334	271.841
2014	47.362	78.485	139.696	265.543
2015	43.890	69.446	153.403	266.739
2016	41.483	80.363	154.305	276.151
2017	41.936	67.561	156.230	265.727
2018	43.476	63.520	140.153	247.149
Totale	512.743	787.546	1.423.350	2.723.639

DONATORI RISULTATI POSITIVI AI TEST DI SCREENING

Nella Tabella 6 relativa ad HIV, HBV e HCV, viene riportato il numero dei donatori risultati positivi per ogni tipo di test (EIA e/o NAT), divisi per tipologia di donatore (FT e RT), anno, area geografica e totali.

Tabella 6. Donatori positivi per HIV, HBV e HCV per area geografica (2009-2018)

Anno	Donatori RT				Donatori FT			
	Nord	Centro	Sud/Isole	Italia	Nord	Centro	Sud/Isole	Italia
HIV								
2009	25	14	18	57	9	18	14	41
2010	32	7	16	55	7	18	8	33
2011	35	15	21	71	5	13	21	39
2012	39	21	20	80	6	18	19	43
2013	32	18	15	65	8	10	30	48
2014	24	14	24	62	7	14	25	46
2015	28	16	20	64	6	17	18	41
2016	18	15	23	56	3	8	31	42
2017	17	8	20	45	1	8	26	35
2018	15	8	25	48	2	5	28	35
Totale	265	136	202	603	54	129	220	403
HBV								
2009	57	22	54	133	83	126	520	729
2010	75	25	32	132	75	117	356	548
2011	54	35	45	134	90	138	303	531
2012	43	53	56	152	71	117	346	534
2013	67	36	50	153	53	98	290	441
2014	64	14	49	127	32	75	291	398
2015	55	14	54	123	29	77	272	378
2016	81	19	66	166	20	64	366	450
2017	67	38	77	182	17	67	333	417
2018	61	24	81	166	20	71	264	355
Totale	624	280	564	1.468	491	950	3341	4.782
HCV								
2009	16	8	22	46	63	56	173	292
2010	18	5	14	37	60	63	180	303
2011	10	7	16	33	43	54	173	270
2012	15	5	14	34	46	45	140	231
2013	11	5	21	37	36	44	145	225
2014	12	2	14	28	26	36	118	180
2015	8	3	12	23	21	22	114	157
2016	10	4	6	20	6	40	177	223
2017	8	4	11	23	16	31	162	209
2018	10	5	7	22	13	21	107	141
Totale	118	48	137	303	330	412	1.489	2.231

Nella Tabella 7 vengono riportati la classe d'età e il genere per ciascuna tipologia di donatore (FT e RT) risultato positivo negli anni 2009-2018 ai marcatori per HIV, HBV e HCV.

Tabella 7. Donatori HIV positivi suddivisi per genere e classe d'età (2009-2018)

Classe d'età	Donatori positivi		
	M	F	Totale
HIV			
Donatori FT			
18-25	56	14	70
26-35	112	26	138
36-45	91	24	115
46-55	48	15	63
56-65	11	6	17
> 65	-	-	-
Totale	318	85	403
Donatori RT			
18-25	90	9	99
26-35	178	17	195
36-45	161	18	179
46-55	91	11	102
56-65	22	6	28
> 65	-	-	-
Totale	542	61	603
Totale	860	146	1.006
HBV			
Donatori FT			
18-25	275	103	378
26-35	797	216	1.013
36-45	1.135	334	1.469
46-55	1.028	370	1.398
56-65	359	158	517
> 65	6	1	7
Totale	3.600	1.182	4.782
Donatori RT			
18-25	17	7	24
26-35	58	13	71
36-45	214	33	247
46-55	402	90	492
56-65	501	96	597
> 65	33	4	37
Totale	1.225	243	1.468
Totale	4.825	1.425	6.250
HCV			
Donatori FT			
18-25	101	73	174
26-35	289	118	407
36-45	532	219	751
46-55	441	224	665
56-65	118	112	230
> 65	2	2	4
Totale	1.483	748	2.231
Donatori RT			
18-25	12	4	16
26-35	42	23	65
36-45	74	26	100
46-55	44	41	85
56-65	21	14	35
> 65	2	-	2
Totale	195	108	303
Totale	1.678	856	2.534

In Tabella 7 sono, altresì, evidenziate le classi di età ove le positività totali sono maggiormente distribuite. In particolare, si evidenzia che le positività per HIV si distribuiscono maggiormente nella classe d'età 26-35 anni, sia nei donatori FT sia nei donatori RT; per i donatori FT HBV si evidenzia una maggiore distribuzione di positività nelle classi d'età 36-45 anni, mentre per i donatori RT nella classe 56-65 anni; infine una maggiore distribuzione delle positività per HCV si evidenzia nella classe d'età 36-45 anni, sia per i donatori FT sia per i donatori RT.

Tuttavia, per un'analisi ottimale, è opportuno riportare il dato delle positività rilevate alla popolazione generale dei donatori, suddivisa per classi d'età, così come mostrato in Tabella 8. Sebbene per HIV non si riscontrino variazioni rilevanti, rispetto a quanto osservato in Tabella 6, circa la classe d'età maggiormente interessata dalla infezione, per HBV si evidenzia che il numero di soggetti FT positivi è maggiore nella classe d'età 56-65 anni; per i RT HBV, invece, il numero di positività per gli over 65 diventa quasi prossimo a quello rilevato per la classe d'età 56-65 anni. Analogamente a quanto riscontrato per i FT positivi per HBV, la Tabella 8 colloca il numero più alto di soggetti HCV positivi nelle classi d'età 56-65 anni; nei RT, invece, le positività per HCV sono più alte nelle classi d'età 26-35 e 36-45 anni.

Tabella 8. Rapporto donatori positivi/donatori totali per categoria di donatore, classe d'età e marcatore (2009-2018)

Donatori	Classe d'età	Totale donatori	Donatori positivi/totale donatori (x10 ⁵)		
			HIV	HBV	HCV
Donatori FT	18-25	668.124	10,48	56,6	26,0
	26-35	628.780	21,95	161,1	64,7
	36-45	705.521	16,30	208,2	106,4
	46-55	536.421	11,74	260,6	124,0
	56-65	181.017	9,39	285,6	127,1
	> 65	3.777	-	185,3	105,9
Totale		2.723.639	14,8	175,6	81,9
Donatori RT	18-25	1.667.705	5,9	1,4	1,0
	26-35	2.626.374	7,4	2,7	2,5
	36-45	4.151.313	4,3	5,9	2,4
	46-55	4.135.729	2,5	11,9	2,1
	56-65	1.994.020	1,4	29,9	1,8
	> 65	125.754	-	29,4	1,6
Totale		14.700.896	4,1	10,0	2,1
Totale		17.424.535	5,8	35,9	14,5

Per tutti i marcatori infettivologici esaminati, infine, il rapporto tra maschi e femmine positivi risulta sbilanciato verso i primi, con maggiore evidenza per HIV e HBV, minore nel caso delle positività per HCV.

La Tabella 9 riporta la sintesi complessiva delle caratteristiche demografiche dei donatori riscontrati positivi ai marcatori infettivologici e i principali fattori di rischio che i Servizi trasfusionali hanno rilevato nel colloquio effettuato con il donatore successivamente al riscontro della positività.

Prevalgono le vie di trasmissione parenterale per HCV e HBV, quella sessuale per HIV con una prevalenza dei comportamenti a rischio eterosessuali rispetto a quelli omosessuali.

Tabella 9. Caratteristiche demografiche e fattori di rischio nei donatori FT e RT risultati positivi per i marcatori di HCV, HIV e HBV in Italia (2009-2018)

Caratteristica	Donatori FT			Donatori RT		
	HCV+	HIV+	HBV+	HCV+	HIV+	HBV+
	(n. 2.231) n. (%)	(n. 403) n. (%)	(n. 4.782) n. (%)	(n. 303) n. (%)	(n. 603) n. (%)	(n.=1.468) n. (%)
Genere						
Maschi	1.483 (66,5)	318 (78,9)	3.600 (75,3)	195 (63,4)	542 (89,9)	1.225 (83,4)
Femmine	748 (33,5)	85 (21,1)	1.182 (24,7)	108 (35,6)	61 (10,1)	243 (16,6)
Classe d'età						
18-25	174 (7,8)	70 (17,4)	378 (7,9)	16 (5,3)	99 (16,4)	24 (1,6)
26-35	407 (18,2)	138 (34,2)	1.013 (21,2)	65 (21,5)	195 (32,3)	71 (4,8)
36-45	751 (33,7)	115 (28,5)	1.469 (30,7)	100 (33,0)	179 (29,7)	247 (16,8)
46-55	665 (29,8)	63 (15,6)	1.398 (29,2)	85 (28,1)	102 (16,9)	492 (33,5)
56-65	230 (10,3)	17 (4,2)	517 (10,8)	35 (11,6)	28 (4,6)	597 (40,7)
>65	4 (0,2)	0	7 (0,1)	2 (0,7)	0	37 (2,5)
Fattore di rischio*						
Rapporti sessuali	108	210	165	48	449	144
<i>di cui</i>						
Eterosessuali	101	139	162	43	275	122
Omosessuali	7	71	3	5	174	22
Parenterali	540	62	927	92	88	421
<i>di cui</i>						
Uso di droghe per via endovenosa	40	1	8	1	0	1
Cure odontoiatriche	142	13	270	31	21	145
Interventi chirurgici	141	15	243	24	16	114
Trasfusioni o somministrazioni di emoderivati	48	2	33	0	0	10
Altro (<i>tatuaggi, piercing, accertamenti endoscopici, ecc.</i>)	154	30	324	34	49	121
Convivente non partner sessuale positivo	26	2	91	4	4	22
Non noto	1.811	186	4.008	203	146	1.058

*Per ciascun caso possono essere riportati più fattori di rischio.

La Tabella 10 riporta gli esiti delle positività riscontrate per HIV, HCV e HBV nei donatori di sangue ed emocomponenti dal 2009 al 2018 in funzione dei marcatori sierologici e molecolari.

Si evidenzia una percentuale di soggetti HCV positivi per il solo marcatore sierologico (sia nei donatori FT sia nei donatori RT) e un'elevata percentuale di soggetti HBV positivi per il solo marcatore molecolare.

Nella Figura 1 viene riportato il numero di casi di coinfezione, rilevati nei 10 anni di osservazione, suddivisi per sesso e tipologia di donatore.

Si evidenzia un maggior numero di coinfezioni nei donatori FT (134) rispetto ai donatori RT (20). Le positività maggiormente rilevate riguardano la coinfezione HIV/*Treponema pallidum* (TP) (28,6% del totale): ciò può essere attribuito all'azione sinergica dei due virus nei meccanismi di trasmissione sessuale.

Tabella 10. Distribuzione delle positività per HIV, HCV e HBV in base alle combinazioni dei test (sierologia e NAT) (2009-2018)

Positività	EIA+/NAT-	EIA-/NAT+	EIA+/NAT+	Totale
HIV				
Donatori FT	21	4	378	403
Donatori RT	20	14	569	603
Totale	41 (4,1%)	18 (1,8%)	947 (94,1%)	1.006
HCV				
Donatori FT	785	11	1435	2.231
Donatori RT	135	17	151	303
Totale	920 (36,3%)	28 (1,1%)	1586 (62,6%)	2.534
HBV				
Donatori FT	231	277	4.274	4.782
Donatori RT	53	1.101	314	1.468
Totale	284 (4,6%)	1.378 (22,0%)	4.588 (73,4%)	6.250

EIA+/NAT- = NAT negativa e sierologia positiva; EIA-/NAT+ = NAT positiva e sierologia negativa; EIA+/NAT+ = NAT positiva e sierologia positiva."

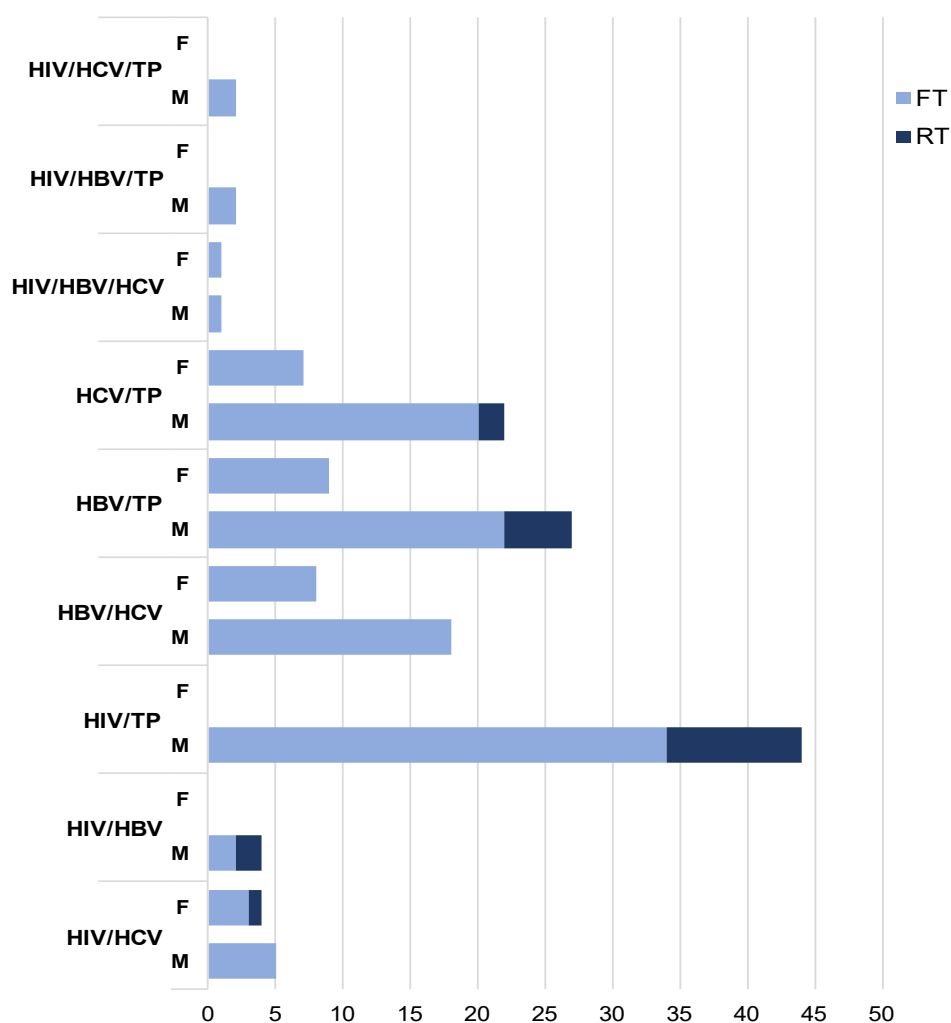


Figura 1. Numero di casi di coinfezioni per sesso e tipologia di donatore (2009-2018)

EPIDEMIOLOGIA

Ai fini del presente studio, appare utile riportare, a seguire, i criteri utilizzati per il calcolo degli indici di prevalenza e di incidenza.

La prevalenza è la frequenza di infezione rilevata in un dato momento o intervallo di tempo in una popolazione definita. L'incidenza è il tasso di nuove infezioni identificate in un determinato periodo di tempo in una popolazione definita.

In questo studio, la prevalenza è stata calcolata nella popolazione dei donatori FT come il rapporto tra il numero di donatori positivi sul numero totale di donatori FT nello stesso periodo di tempo per 100.000 donatori.

Relativamente al tasso d'incidenza, in letteratura sono riportate differenti modalità di calcolo. Per lo scopo epidemiologico di questo studio, l'incidenza è stata calcolata nella popolazione di donatori RT come il numero di soggetti positivi con precedente donazione negativa (o test negativo nel caso di donazione differita) negli ultimi 2 anni, diviso per il numero totale di donazioni da donatori RT nel periodo di studio considerato per l'intervallo inter-donazione medio (*InterDonation Interval*, IDI) espresso come frazione di anno (=anni-persona a rischio). L'incidenza è espressa come numero di nuovi casi di infezione x 100.000 anni-persona a rischio.

Gli Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%) per la prevalenza stimata e i tassi di incidenza sono stati calcolati assumendo una distribuzione di Poisson dei casi osservati.

Una nota particolare deve essere posta per l'infezione da HBV.

L'infezione da HBV è considerata acuta quando il donatore risulta HBsAg e/o HBV DNA confermato positivo, in presenza di IgM anti-HBc riscontrate sullo stesso campione o durante il follow-up.

È, invece, considerata occulta (*Occult HBV Infection*, OBI), e quindi non rientra nel computo dell'incidenza, quando il donatore presenta un HBV DNA positivo con HBsAg negativo: sulla base del quadro sierologico tali soggetti OBI sono classificati come sieropositivi (es. con anti-HBc e/o anti-HBs positivi) o sieronegativi (se ogni altro marcatore sierologico risulta negativo) (16).

In questo capitolo, sono riportati i dati di incidenza e di prevalenza nella popolazione di donatori di sangue in Italia nel periodo 2009-2018 per HCV, HBV e HIV in forma tabellare. Le tabelle riportano il dato per ciascun anno e per area geografica di rilevazione (Nord, Centro, Sud e Isole), al fine di seguire l'andamento degli indicatori nel tempo e la variabilità sul territorio nazionale.

La Tabella 11 riporta i dati di prevalenza di infezione da HCV, HIV e HBV tra i donatori FT in Italia per il decennio 2009-2018.

La Tabella 12 riporta i dati di incidenza di infezione da HBV, HCV e HIV calcolata nei donatori RT in Italia per il decennio 2009-2018.

Le Tabelle 13 e 14 riportano, rispettivamente, i dati di prevalenza e di incidenza di infezione da HBV, HCV e HIV nelle diverse aree geografiche di appartenenza dei donatori per il decennio anni 2009-2018.

Nella Figura 2 vengono riportate graficamente le differenze nei tassi di prevalenza e nella Figura 3 quelli di incidenza nelle diverse aree geografiche per HCV, HIV e HBV.

Tabella 11. Prevalenza di infezione da HCV, HIV e HBV tra i donatori FT in Italia (2009-2018)

Anno	Donatori FT	HCV		HIV		HBV	
		n. positivi	Prevalenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Prevalenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Prevalenza x 10 ⁵ (IC95%)
2009	264.635	292	110,3 (98,0-123,7)	41	15,5 (11,1-21,0)	730	275,9 (256,2-296,6)
2010	281.153	303	107,8 (96,0-120,6)	33	11,7 (8,0-16,4)	548	194,9 (178,9-211,9)
2011	297.321	270	90,8 (80,3-102,3)	39	13,1 (9,3-17,9)	531	178,6 (163,7-194,5)
2012	287.380	231	80,4 (70,3-91,4)	43	14,9 (10,8-20,1)	534	185,8 (170,4-202,3)
2013	271.841	225	82,8 (72,3-94,3)	48	17,6 (13,0-23,4)	441	162,2 (147,4-178,1)
2014	265.543	180	67,8 (58,2-78,4)	46	17,3 (12,6-23,1)	398	149,9 (135,5-165,4)
2015	266.739	157	58,9 (50,0-68,8)	41	15,4 (11,3-20,8)	378	141,7 (127,8-156,7)
2016	276.151	223	80,7 (70,5-92,0)	42	15,2 (10,9-20,5)	450	162,9 (148,2-178,7)
2017	265.727	209	78,6 (68,3-90,0)	35	13,2 (9,1-18,3)	417	156,9 (142,2-172,7)
2018	247.169	141	57,0 (48,0-67,2)	35	14,2 (9,8-19,6)	355	143,6 (129,1-159,4)
2009-2018	2.723.639	2.231	81,9 (78,5-85,3)	403	14,8 (13,3-16,3)	4.782	175,6 (170,6-180,6)

Tabella 12. Incidenza di infezione da HBV, HCV e HIV calcolata nei donatori RT in Italia (2009-2018)

Anno	Donazioni da RT	Anni-persona*	HCV		HIV		HBV	
			n. positivi	Incidenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Incidenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Incidenza x 10 ⁵ (IC95%)
2009	2.769.776	1.425.791	46	3,23 (2,34-4,26)	57	4,00 (3,00- 5,13)	48	3,37 (2,48-4,46)
2010	2.824.685	1.441.350	37	2,57 (1,80-3,53)	55	3,82 (2,87-4,96)	38	2,64 (1,86-3,61)
2011	2.889.653	1.474.930	33	2,24 (1,54-3,14)	71	4,81 (3,76-6,07)	41	2,78 (1,99-3,77)
2012	2.905.769	1.501.319	34	2,26 (1,56-3,16)	80	5,33 (4,22- 6,63)	54	3,60 (2,70-4,69)
2013	2.872.883	1.504.371	37	2,46 (1,73-3,39)	65	4,32 (3,33 -5,50)	50	3,32 (2,46-4,38)
2014	2.816.234	1.487.313	28	1,88 (1,25-2,72)	62	4,17 (3,19-5,34)	31	2,08 (1,41-2,95)
2015	2.794.740	1.488.901	23	1,54 (0,97-2,31)	64	4,30 (3,31-5,48)	36	2,42 (1,69-3,34)
2016	2.760.483	1.451.854	20	1,38 (0,84-2,12)	56	3,86 (2,91-5,00)	31	2,14 (1,45-3,03)
2017	2.740.999	1.452.613	23	1,58 (1,00-2,37)	45	3,10 (2,25-4,14)	34	2,34 (1,62-3,27)
2018	2.743.933	1.472.454	22	1,49 (0,93-2,26)	48	3,26 (2,40-4,32)	32	2,17 (1,48-3,06)
2009-2018	28.119.155	14.700.896	303	2,06 (1,83-2,30)	603	4,10 (3,78-4,44)	394	2,68 (2,42-2,95)

*Per il calcolo degli anni-persona a rischio, sono stati considerati un indice di donazione di 1,92 e un intervallo inter-donazione medio (IDI) di 0,52 anni (anni-persona a rischio = n. di donazioni x 0,52).

Tabella 13. Prevalenza di HCV, HIV e HBV in Italia nelle diverse aree geografiche di appartenenza dei donatori (2009-2018)

Area geografica	Donatori FT	HCV		HIV		HBV	
		n. positivi	Prevalenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Prevalenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Prevalenza x 10 ⁵ (IC95%)
Nord	512.743	330	64,36 (57,6-71,6)	54	10,53 (7,9-13,7)	491	95,76 (87,4-104,6)
Centro	787.546	412	52,31 (47,3-57,6)	129	16,38 (13,6-19,4)	950	120,63 (113,1-128,5)
Sud/Isole	1.423.350	1.489	104,61 (99,3-110,1)	220	15,46 (13,4-17,6)	3.341	234,73 (226,8-242,8)
Italia	2.723.639	2.231	81,91 (78,5-85,3)	403	14,80 (13,3-16,3)	4.782	175,57 (170,6-180,6)

Tabella 14. Incidenza di HCV, HIV e HBV in Italia nelle diverse aree geografiche di appartenenza dei donatori (2009-2018)

Area geografica	Donazioni da RT	Anni-persona*	HCV		HIV		HBV	
			n. positivi	Incidenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Incidenza x 10 ⁵ (IC95%)	n. positivi	Incidenza x 10 ⁵ (IC95%)
Nord	16.258.265	7.788.480	118	1,52 (1,25-1,81)	265	3,40 (3,00-3,83)	177	2,27 (1,95-1,63)
Centro	5.081.399	2.772.754	48	1,73 (1,27-2,29)	136	4,90 (4,11-5,80)	100	3,61 (2,93-4,38)
Sud/Isole	6.779.491	4.139.662	137	3,31 (2,77-3,91)	202	4,88 (4,23-5,60)	114	2,75 (2,27-3,30)
Italia	28.119.155	14.700.896	303	2,06 (1,83-2,30)	603	4,10 (3,78-4,44)	391	2,66 (2,40-2,93)

*Per il calcolo degli anni-persona a rischio, sono stati considerati un indice di donazione di 1,92 e un intervallo inter-donazione medio (IDI) di 0,52 anni (anni-persona a rischio = n. di donazioni x 0,52).

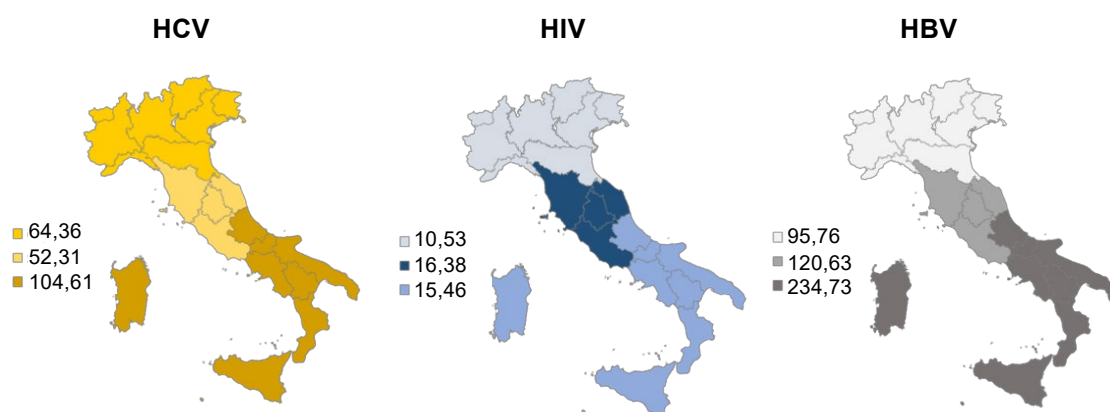


Figura 2. Mappe di distribuzione di prevalenza (x10⁵) per HCV, HIV e HBV nelle regioni italiane (2009-2018)

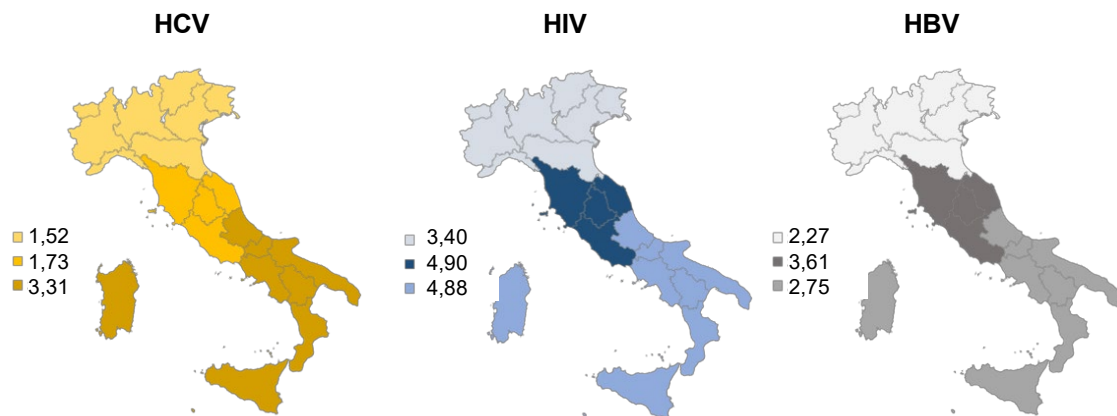


Figura 3. Mappe di distribuzione di incidenza ($\times 10^5$) per HCV, HIV e HBV nelle regioni italiane (2009-2018)

APPROFONDIMENTI SU HBV

Alla luce della maggiore complessità clinica, epidemiologica e laboratoristica, la presente sezione riporta nel dettaglio alcuni aspetti inerenti all'infezione da HBV.

I dati prodotti nel presente rapporto evidenziano un numero di soggetti positivi per HBV di gran lunga più alto rispetto ai donatori positivi per HCV e HIV; alla numerosità del dato si aggiunge anche una maggiore complessità nell'inquadramento delle positività riscontrate, ai fini della valutazione dell'RR trasfusionale.

Un aspetto che differenzia in modo molto evidente l'infezione da HBV da quelle da HCV e HIV è il numero di soggetti riscontrati positivi per il solo marcatore molecolare: nel corso dei 10 anni di osservazione sono stati osservati complessivamente 18 casi solo NAT per HIV, 28 per HCV e 1.378 per HBV. Inoltre, la positività per il solo marcatore molecolare implica una valutazione drasticamente diversa a seconda del tipo d'infezione: per HIV e HCV si tratta sempre di una infezione acuta riscontrata durante il periodo finestra, per HBV si tratta, nella gran parte dei casi, di infezioni occulte (OBI) (18) che devono anch'esse essere considerate nel calcolo dell'RR, ma in modo differente rispetto alle acute.

Nella Tabella 15 viene riproposta per ciascun anno la distribuzione dei risultati positivi in relazione ai test utilizzati:

- si osserva una diminuzione dei casi totali e dei casi positivi per entrambi i marcatori (EIA+/NAT+);
- si riducono come numero assoluto e anche in percentuale i casi positivi per il solo marcatore sierologico (EIA+/NAT-);
- aumentano in numero assoluto e in valore percentuale i soggetti solo NAT positivi (EIA-/NAT+).

Tabella 15. Distribuzione delle positività HBV in funzione dei risultati dei test di screening per anno (2009-2018)

Anno	EIA+/NAT-		EIA-/NAT+		EIA+/NAT+		Totale n.
	n.	%	n.	%	n.	%	
2009	46	5,3	99	11,5	718	83,2	863
2010	39	5,7	115	16,9	526	77,4	680
2011	28	4,2	120	18,0	517	77,8	665
2012	35	5,1	130	19,0	521	75,9	686
2013	33	5,5	121	20,4	440	74,1	594
2014	23	4,4	112	21,3	390	74,3	525
2015	13	2,6	110	22,0	378	75,4	501
2016	28	4,6	185	30,0	403	65,4	616
2017	31	5,2	194	32,4	374	62,4	599
2018	8	1,5	192	36,9	321	61,6	521
Totale	284	4,5	1.378	22,0	4.588	73,4	6.250

EIA+/NAT- = NAT negativa e sierologia positiva; EIA-/NAT+ = NAT positiva e sierologia negativa; EIA+/NAT+ = NAT positiva e sierologia positiva

Nelle Tabelle 16 e 17 tali risultati vengono riproposti in funzione della tipologia di donatore (FT/RT) e per fascia di età.

Tabella 16. Distribuzione delle positività HBV in funzione dei risultati dei test di screening (EIA+/NAT-, EIA-/NAT+, EIA+/NAT+) e della tipologia di donatore (FT/RT) per anno (2009-2018)

Risultato al test	Donatore	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
EIA+/NAT-	FT	40	34	25	19	23	19	13	24	27	7	231
	RT	6	5	3	16	10	4	-	4	4	1	53
Totale		46	39	28	35	33	23	13	28	31	8	284
EIA-/NAT+	FT	13	19	21	28	15	14	18	46	44	59	277
	RT	86	96	99	102	106	98	92	139	150	133	1.101
Totale		99	115	120	130	121	112	110	185	194	192	1.378
EIA+/NAT+	FT	677	495	485	487	403	365	347	380	346	289	4.274
	RT	41	31	32	34	37	25	31	23	28	32	314
Totale		718	526	517	521	440	390	378	403	374	321	4.588
Totale		863	680	665	686	594	525	501	616	599	521	6.250

EIA+/NAT- = NAT negativa e sierologia positiva; EIA-/NAT+ = NAT positiva e sierologia negativa; EIA+/NAT+ = NAT positiva e sierologia positiva

Tabella 17. Distribuzione delle positività per HBV in funzione dei risultati dei test di screening (EIA+/NAT-, EIA-/NAT+, EIA+/NAT+) per sesso e fascia di età

Risultato al test	Genere	18-25	26-35	36-45	46-55	56-65	> 65	Totale
EIA+/NAT-	F	5	9	19	17	11	-	61
	M	15	39	69	75	25	-	223
Totale		20	48	88	92	36	-	284
EIA-/NAT+	F	3	10	28	94	110	4	249
	M	9	30	125	398	532	35	1.129
Totale		12	40	153	492	642	39	1.378
EIA+/NAT+	F	102	209	320	350	133	1	1.115
	M	268	786	1.155	957	303	4	3.473
Totale		370	995	1.475	1.307	436	5	4.588
Totale		402	1.083	1.716	1.891	1.114	44	6.250

EIA+/NAT- = NAT negativa e sierologia positiva; EIA-/NAT+ = NAT positiva e sierologia negativa; EIA+/NAT+ = NAT positiva e sierologia positiva

Nella Tabella 18 viene riportato, per ogni anno, il totale delle diagnosi di infezione acuta con il dettaglio del quadro sierologico e molecolare sulla base del quale è stata posta la diagnosi. Per i donatori FT è riportato l'unico soggetto riscontrato positivo al solo NAT; per i donatori RT che presentavano gli altri quadri sierologici/molecolari non è possibile porre diagnosi di infezione acuta in quanto non è presente un precedente riscontro.

Un ulteriore aspetto interessante, inerente alla infezione da HBV, è la disponibilità di ulteriori marcatori sierologici di tipo anticorpale. La loro ricerca e registrazione sul SISTRA è fondamentale ai fini della valutazione dell'RR: per il calcolo dell'RR, imputabile ai donatori con OBI, il numero di casi a rischio viene calcolato solo considerando i soggetti con titolo di anti-HBs <10 UI/L.

Tabella 18. Distribuzione delle infezioni acute da HBV, in funzione dei risultati dei test di screening, per tipologia di donatore e per ciascun anno (2019-2018)

Infezioni acute	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Tot.
Donatori RT											
EIA+/NAT-	6	5	3	16	10	4		4	4	1	53
EIA+/NAT+	41	31	32	34	37	25	31	23	28	27	309
EIA-/NAT+	1	2	6	4	3	2	5	3	2	4	32
Totale	48	38	41	54	50	31	36	30	34	32	394
Donatori FT											
EIA-/NAT+								1			1
Totale	48	38	41	54	50	31	36	31	34	32	395
Totale EIA-/NAT+	1	2	6	4	3	2	5	4	2	4	33

EIA+/NAT- = NAT negativa e sierologia positiva; EIA+/NAT+ = NAT positiva e sierologia negativa; EIA-/NAT+ = NAT positiva e sierologia positiva

Le Tabelle 19, 20 e 21 riportano, secondo differenti combinazioni di parametri, il quadro dei marcatori sierologici osservati nei 1.378 donatori risultati HBV DNA positivi e HBsAg negativi. Vengono indicati come non classificabili (NC) i donatori per i quali i Servizi trasfusionali hanno riportato nel SISTRA le sole positività per HBV-DNA e negatività per HBsAg, senza ulteriori indagini sierologiche.

Tabella 19. Distribuzione delle infezioni per HBV suddivise in Acute, OBI (con dettaglio del quadro sierologico) oppure Non Classificabili, per ciascun anno di rilevazione (2009-2018)

Infezione	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totale	
Acuta		1	2	6	4	3	2	5	4	2	4	33
NC		19	21	9	16	85	73	16	24	17	24	304
OBI		79	92	105	110	33	37	89	157	175	164	1.041
OBI sieronegativa		4	3	4	5	1	1	1	4	8	4	35
OBI (anti-HBc/anti-HBe/anti HBs+)		15	7	10	20	10	8	20	30	40	30	190
OBI (anti-HBc/anti-HBe+)		10	8	12	6	1	1	4	10	8	5	65
OBI (anti-HBc/anti-HBs+)		27	41	50	48	15	23	50	84	90	79	507
OBI (anti-HBc+)		20	26	24	29	5	2	11	18	21	39	195
OBI (anti-HBe+)			1									1
OBI (anti-HBs+)		3	6	5	2	1	2	3	11	8	7	48
Totale	99	115	120	130	121	112	110	185	194	192	1.378	

NC Non Classificabile; OBI Infezione occulta da HBV

Tabella 20. Distribuzione, per genere e fasce di età, delle infezioni per HBV suddivise in Acute, OBI (con dettaglio del quadro sierologico) oppure Non Classificabili (2009-2018)

Infezione	18-25	26-35	36-45	46-55	56-65	> 65	Totale
Femmine							
Acuta	0	0	0	2	1	0	3
NC	0	2	4	21	26	3	56
OBI	3	7	22	69	83	3	187
OBI sieronegativa	0	1	3	2	0	0	6
OBI (anti-HBc/anti-HBe/anti HBs+)	0	1	4	14	14	0	33
OBI (anti-HBc/anti-HBe+)	0	1	1	4	2	0	8
OBI (anti-HBc/anti-HBs+)	0	4	8	40	48	3	103
OBI (anti-HBc+)	1	0	4	8	12	0	25
OBI (anti-HBs+)	2	0	2	1	7	0	12
Totale	3	9	26	92	110	6	246

segue

continua

Infezione	18-25	26-35	36-45	46-55	56-65	> 65	Totale
Maschi							
Acuta	0	1	8	14	6	1	30
NC	2	10	24	82	123	7	248
OBI	5	19	86	290	420	34	854
OBI sieronegativa	0	2	10	15	2	0	29
OBI (anti-HBc/anti-Hbe/anti HBs+)	0	6	15	59	73	4	157
OBI (anti-HBc/anti-Hbe+)	0	1	11	24	20	1	57
OBI (anti-HBc/anti-HBs+)	4	3	23	133	222	19	404
OBI (anti-HBc+)	0	0	22	48	92	8	170
OBI (anti-Hbe+)	0	0	0	1	0	0	1
OBI (anti-HBs+)	1	7	5	10	11	2	36
Totale	7	30	118	386	549	42	1.132
Totale	10	39	144	478	659	48	1.378

NC Non Classificabile; OBI Infezione occulta da HBV

Tabella 21. Distribuzione delle infezioni per HBV suddivise in Acute, OBI (con dettaglio del quadro sierologico) oppure Non Classificabili per tipologia di donatore e titolo di anti-HBs (2009-2018)

Infezione	Donatori FT					Donatori RT					Totale FT+RT
	NA	<10	10-100	>100	Tot.	NA	<10	10-100	>100	Tot.	
Acuta		1			1	6	16	5	5	32	33
NC	73				73	229	1	1		231	304
OBI	30	74	72	27	203	154	219	323	142	838	1.041
OBI sieronegativa	2	2			4	15	16			31	35
OBI (anti-HBc/anti-Hbe/anti HBs+)	1	21	29	11	62	0	35	60	33	128	190
OBI (anti-HBc/anti-Hbe+)	11	9			20	28	17			45	65
OBI (anti-HBc/anti-HBs+)		25	41	14	80	2	91	242	92	427	507
OBI (anti-HBc+)	16	17			33	108	54			162	195
OBI (anti-Hbe+)						1				1	1
OBI (anti-HBs+)			2	2	4		6	21	17	44	48
Totale	103	75	72	27	277	389	236	329	147	1.101	1.378

NC Non Classificabile; OBI Infezione occulta da HBV

HBV E VACCINAZIONE

Un ulteriore dato da considerare, con un forte impatto sulla situazione epidemiologica in Italia, è l'introduzione, a partire dal 1991, della vaccinazione anti-HBV obbligatoria su neonati e dodicenni; oggi prevista sui neonati.

Da rilevare che sebbene il SISTRA preveda la registrazione del dato anamnestico relativo alla pregressa vaccinazione anti-HBV per i donatori positivi, tale informazione risulta spesso assente.

Le Tabelle 22 e 23 riportano alcune elaborazioni su tale informazione.

Nella Tabella 22 vengono riportati i dati, sulla pregressa vaccinazione anti-HBV, dei soggetti risultati positivi. Considerando l'introduzione dell'obbligatorietà in Italia della vaccinazione e tenendo conto della data di nascita dei donatori italiani, è stato calcolato il numero di soggetti che "per legge" dovrebbero essere stati sottoposti a vaccinazione (pari a 549).

Tabella 22. Dati sulla pregressa vaccinazione anti-HBV nei donatori HBV positivi italiani e stranieri (2009-2018)

Vaccinazione	Nazionalità	Vaccinazione HBV			
		no	sì	non noto	totale
Non applicabile	Straniero	323	12	1.115	1.450
Non obbligatoria	Italiano	926	31	3.294	4.251
Obbligatoria	Italiano	47	18	484	549
Totale		1.296	61	4.893	6.250

Tabella 23. Dati sulla pregressa vaccinazione anti-HBV nei donatori HBV positivi italiani e stranieri distribuiti in base ai risultati dei test di screening (EIA+/NAT-, EIA-/NAT+, EIA+/NAT+) (2009-2018)

Risultati del test	Vaccinazione	Vaccinazione HBV			
		no	sì	non noto	totale
EIA+/NAT-	Non applicabile (straniero)	4	0	35	39
	Non obbligatoria (italiano)	30	3	172	205
	Obbligatoria (italiano)	3	5	32	40
Totale		37	8	239	284
EIA-/NAT+	Non applicabile (straniero)	31	3	62	96
	Non obbligatoria (italiano)	427	19	809	1255
	Obbligatoria (italiano)	5	6	17	28
Totale		463	28	888	1.379
EIA+/NAT+	Non applicabile (straniero)	288	9	1.018	1.315
	Non obbligatoria (italiano)	472	9	2.318	2.799
	Obbligatoria (italiano)	36	7	430	473
Totale		796	25	3.766	4.587
Totale		1.296	61	4.893	6.250

EIA+/NAT- = NAT negativa e sierologia positiva; EIA-/NAT+ = NAT positiva e sierologia negativa; EIA+/NAT+ = NAT positiva e sierologia positiva

RISCHIO RESIDUO TRASFUSIONALE PER HIV, HCV E HBV

L'RR per ciascuna infezione trasmissibile con la trasfusione (o rischio "periodo finestra": rischio che un donatore infetto effettui una donazione che risulti negativa ai test di screening) è stato valutato utilizzando il modello *Incidence Rate-Window Period* (IR-WP) che è il più applicato nelle diverse popolazioni di donatori di sangue nel mondo (8-12).

Dopo i modelli matematici inizialmente proposti altri autori hanno introdotto alcuni perfezionamenti del modello di rischio (19,20) e due autorevoli istituzioni internazionali (EMA e WHO) hanno proposto algoritmi semplificati per valutare l'RR di trasmissione trasfusionale di un'infezione (13,14). Pertanto, nel presente studio, gli Autori hanno applicato questi tre modelli ai dati nazionali di sorveglianza epidemiologica, mettendone a confronto i risultati.

Il metodo IR-WP, descritto da Busch *et al.* (12), è stato considerato il metodo di riferimento in quanto già utilizzato in passato sui dati italiani; questo rende più agevole il confronto con i dati precedentemente elaborati (21, 22).

In considerazione della diversa dinamica delle infezioni, sono state applicate procedure di calcolo diverse per HIV e HCV rispetto all'HBV.

Infatti, per HIV e HCV l'RR è stato stimato, in donatori FT e RP, moltiplicando il rapporto tra il numero di casi positivi solo al NAT e il numero di donazioni totali per il rapporto tra il NAT WP e il valore che risulta dalla differenza tra il WP sierologico e il WP NAT.

Poiché in Italia sono stati utilizzati diversi metodi di screening NAT durante il periodo di osservazione, la lunghezza del WP NAT è stata calcolata utilizzando i dati raccolti dal Programma Nazionale di verifica esterna di qualità dei test per la qualificazione biologica (VEQ) del CNS e del Centro Nazionale per il Controllo e Valutazione dei Farmaci (CNCF) dell'Istituto Superiore di Sanità. Ogni anno, infatti, tutti i Servizi trasfusionali, nell'ambito del suddetto Programma, forniscono informazioni circa i test sierologici e molecolari utilizzati per lo screening del donatore. Queste informazioni, integrate con quanto riportato nel SISTRA, hanno permesso di rilevare, per ciascuna anno e per ciascun Servizio trasfusionale, le metodiche NAT utilizzate, il numero di unità di sangue testate e i donatori FT e RT risultati positivi. Pertanto, il WP medio, ponderato per l'intero periodo di osservazione, è stato stimato in 3,85 giorni per HCV e 6,6 giorni per HIV.

I NAT WP così calcolati sono stati applicati al modello Busch *et al.* (12): i due periodi su cui calcolare il rapporto sono quindi 3,85 e 54,45 giorni per HCV e 6,6 e 8,4 giorni per HIV, ove il primo valore rappresenta il NAT WP e il secondo la differenza tra il WP sierologico e il WP NAT.

EMA e WHO (13, 14) suggeriscono formule più semplici: l'RR viene calcolato come il prodotto dell'incidenza e del WP (espresso come frazione di anno) in cui una nuova infezione non sarebbe stata rilevata, per 10^6 donazioni. L'incidenza è calcolata come il numero di nuove infezioni (positive solo al test NAT) tra i donatori RT nel periodo di studio con una precedente donazione negativa sul numero totale di donatori RT nello stesso periodo di studio. Per quanto riguarda il WP, EMA indica 8 giorni per HCV e 15 giorni per HIV; WHO indica 5 giorni per HCV e 8 giorni per HIV.

La valutazione dell'RR per HBV è più complessa; i modelli matematici devono, infatti, tenere in considerazione l'RR derivante dalle infezioni acute, come per HIV e HCV, ma anche quello derivante dalla presenza nella popolazione di donatori portatori di infezioni occulte (OBI). Inoltre, mentre per HIV e HCV la valutazione dell'RR tiene conto della probabilità che una unità infetta sfugga ai controlli infettivologici e venga immessa nel circuito trasfusionale, per HBV i modelli attualmente applicati considerano per le OBI anche la probabilità che l'unità trasfusa possa

realmente essere in grado di infettare il ricevente. Il modello matematico utilizzato per quest'ultima valutazione dell'RR è quello applicato dal Sistema di emovigilanza australiano (20) che prevede il calcolo solo sui RT che presentano un valore anticorpale anti-HBs <10 UI/L.

Per l'infezione acuta l'RR è stimato nei donatori RT moltiplicando il rapporto tra i casi solo NAT positivi e il numero di persone-anno per il WP espresso come frazione di anno. Per i donatori FT il rapporto è calcolato tra casi solo NAT e numero totale dei donatori FT.

I dati di incidenza così ottenuti sono stati aggiustati per un fattore di correzione di 1,5, al fine di tener conto dei casi di HBsAg e di HBV DNA transienti e non rilevabili, secondo la formula di Korelitz, successivamente aggiornata da O'Brien (23). Il periodo finestra è stato pesato, come per HIV e HCV, in un valore di 17,3. EMA indica 35 giorni e WHO indica 27 giorni.

Infine, per rispettare il peso relativo della popolazione dei donatori FT e RT, l'RR complessivo è stato stimato come segue: (% FT x tasso o incidenza del donatore FT) + (% RT x frequenza o incidenza del donatore RT). L'RR è espresso per 10⁶ donazioni.

L'IC 95% per RR è stato calcolato applicando le formule descritte ai valori estremi di IC 95% dell'incidenza.

Le Tabelle 24-28 riportano i valori di RR risultati da tali valutazioni.

Tabella 24. HCV: calcolo, secondo i diversi metodi adottati, del Rischio Residuo (RR) di trasfondere un'unità infetta raccolta durante il "periodo finestra" in Italia (2009-2018)

Metodo	Donazioni positive solo NAT	Totale donazioni	Incidenza x 10 ⁵ (IC 95%)	RR x 10 ⁶ (IC 95%)	RR 1/milione
Busch et al. 2005					
Donatori RT	17	28.119.155	0,06045701 (0,03-0,09)	0,0427474 (0,02-0,06)	23.393.236
Donatori FT	11	2.723.639	0,40387144 (0,20-0,72)	0,2855657 (0,14-0,51)	3.501.821
Totale				0,0641090 (0,03-0,10)	15.598.434
WHO 2017					
Donatori RT	17	14.700.896	0,11563921 (0,07-0,18)	0,015841 (0,01-0,02)	63.127.328
Donatori FT	11	2.723.639	0,403871438 (0,20-0,72)	0,0553249 (0,03-0,10)	18.075.044
Totale				0,0220005 (0,01-0,04)	45.429.112
EMA 2016					
Donatori RT	17	14.700.896	0,11563921 (0,07-0,18)	0,0253456 (0,02-0,04)	39.454.580
Donatori FT	11	2.723.639	0,40387144 (0,20-0,72)	0,0885198 (0,04-0,16)	11.296.908
Totale				0,0352007 (0,02-0,6)	28.408.526

Tabella 25. HBV: calcolo, secondo i diversi metodi adottati, del Rischio Residuo (RR) di trasfondere un'unità infetta raccolta durante il "periodo finestra" in Italia (2009-2018)

NSCI (a)	Anni- persona ^(b)	Incidenza x 10 ⁵ (IC 95%)	Incidenza aggiustata ^(c)	Metodo Busch <i>et al.</i> 2005		Metodo WHO 2017		Metodo EMA 2016	
				RR x 10 ⁶	1:n	RR x 10 ⁶	1:n	RR x 10 ⁶	1:n
Donatori RT									
40	14.700.896	0,272092 (0,19-0,37)	0,408138	0,193446 (0,14-0,26)	5.169.401	0,301911 (0,21-0,41)	3.312.234	0,391366 (0,27-0,53)	2.555.153
Donatori FT ^(b)									
1	2.723.639	0,036716 (0,001-0,20)	0,055073	0,026103 (0,001-0,14)	38.309.773	0,040739 (0,001-0,22)	24.546.503	0,05281 (0,01-0,29)	18.935.807
Totale				0,167341 (0,11-0,24)	5.975.822	0,261168 (0,18-0,38)	3.828.924	0,338551 (0,23-0,49)	2.953.764

a) NSCI (N. stimato di casi incidenti): Il numero di casi incidenti (numero soggetti solo NAT positivi in periodo acuta di infezione) è ottenuto attraverso una proporzione basata sui casi documentati e proiettata sul totale dei soggetti solo NAT segnalati in SISTRA nel periodo 2009-2018.

b) Nei donatori RT gli anni-persona sono calcolati come numero donazioni x IDI (0,52). Per i donatori FT si è utilizzato come denominatore il numero totale dei donatori FT.

c) L'incidenza per HBV viene aggiustata con un fattore di correzione basato sulla formula originale di Korelitz (6), modificata in considerazione del miglioramento della sensibilità dei test impiegati. Per analogia viene utilizzato un fattore di correzione di 1,5 come applicato da O'Brien *et al.* (23).

Tabella 26. HBV: Rischio Residuo (RR) da OBI calcolato sui donatori RT in Italia (2009-2018)

Parametri per RR	Valore
Totale donazioni testate per HBV DNA nei donatori RT	28.119.155
Donazioni a rischio*	339
p(NAT non-rilevabile) x 10 ⁵ (IC 95%) **	1,205583 (1,08-1,34)
p(trasmissione)***	1,81%
RR OBI **** N. x 10 ⁶ (IC 95%) 1/n. unità	0,218211 (0,19-0,24) 1 / 4.582.720

* numero di donazioni effettuate da donatori RT identificati come OBI prima del riscontro della positività per HBV DNA e, quindi, risultate negative al NAT per HBV. Considerato che l'intervallo inter-donazione medio è pari a 0,52, gli autori hanno assunto che ogni soggetto OBI abbia effettuato in precedenza una donazione risultata negativa per HBV DNA durante l'anno solare. Solo le donazioni da OBI con titolo anti-HBs <10 IU/L sono state considerate. Il numero di **339** donazioni a rischio deriva dalla applicazione della seguente proporzione: **219** (n. NAT+ con anti.HBs <10) : **684** (n. soggetti anti-HBs noto) = X : **1060** (n. totale di OBI nei donatori RT).

** p(NAT non-rilevabile) = n. donazioni a rischio / n. totale di donazioni testate per HBV DNA.

*** percentuale di unità da OBI in grado di trasmettere l'infezione da HBV, come da follow-up riportato in letteratura da Seed *et al.* (20).

**** OBI RR= p(NAT non-rilevabile) x p(trasmissione).

Tabella 27. HBV: Rischio Residuo (RR) complessivo da infezione post-trasfusionale in Italia, secondo le tre formule adottate (2009-2018)

Rischio Residuo	Metodo Busch <i>et al.</i> 2005		Metodo WHO 2017		Metodo EMA 2016	
	RR x 10 ⁶	1: n	RR x 10 ⁶	1: n	RR x 10 ⁶	1: n
RR da incidenza delle infezioni HBV acute solo NAT positive	0,167341 (0,11-0,24)	5.975.822	0,261168 (0,18-0,38)	3.828.924	0,338551 (0,23-0,49)	2.953.764
RR da OBI	0,218211 (0,19-0,24)	4.582.720	0,218211 (0,19-0,24)	4.582.720	0,218211 (0,19-0,24)	4.582.720
RR da HBV complessivo	0,385502 (0,30-0,48)	2.594.020	0,479379 (0,37-0,62)	2.086.032	0,556762 (0,42-0,73)	1.796.100

OBI Infezione occulta da HBV

Tabella 28. HIV: calcolo, secondo i diversi metodi adottati, del Rischio Residuo (RR) di trasfondere un'unità infetta raccolta durante il "periodo finestra" in Italia (2009-2018)

Metodo	Donazioni solo NAT	Totale donazioni	Incidenza x 10 ⁵ (IC 95%)	RR x 10 ⁶	RR 1/milione
Busch et al. 2005					
Donatori RT	14	28.119.155	0,04978812 (0,03-0,08)	0,391192 (0,24-0,63)	2.556.289
Donatori FT	4	2.723.639	0,14686234 (0,04-0,38)	1,153918 (0,31-2,99)	866.613
Totale				0,458312 (0,24-0,84)	2.181.919
WHO 2017					
Donatori RT	14	14.700.896	0,09523229 (0,05-0,15)	0,020873 (0,01-0,03)	47.908.782
Donatori FT	4	2.723.639	0,14686234 (0,04-0,38)	0,032189 (0,01-0,08)	31.066.513
Totale				0,022638 (0,01-0,04)	44.173.514
EMA 2016					
Donatori RT	14	14.700.896	0,09523229 (0,05-0,16)	0,039137 (0,02-0,07)	25.551.269
Donatori FT	4	2.723.639	0,14686234 (0,04-0,38)	0,060354 (0,02-0,16)	16.568.910
Totale				0,057038 (0,02-0,08)	17.532.172

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il Sistema di sorveglianza delle infezioni trasmissibili con la trasfusione ha raccolto in Italia una mole considerevole di dati che danno robustezza alle valutazioni epidemiologiche e statistiche e alle ulteriori elaborazioni effettuate sulla base di modelli matematico-statistici.

Lo screening infettivologico, il monitoraggio dell'RR e dei principali indici epidemiologici nella popolazione dei donatori di sangue sono tra i compiti fondamentali di un Sistema trasfusionale nazionale, in quanto permettono di:

- evidenziare possibili variazioni dei trend e della diffusione delle infezioni trasmissibili nella popolazione dei donatori di sangue;
- prevenire la trasfusione di unità di sangue ed emocomponenti a rischio di trasmettere una infezione;
- individuare donatori positivi ai marcatori di infezione e di prenderli in carico con adeguate misure sanitarie, volte anche al contenimento della diffusione dell'infezione nella popolazione generale;
- aggiornare i criteri clinici e di laboratorio per lo screening del sangue;
- trarre informazioni epidemiologiche trasponibili anche alla popolazione generale.

Il monitoraggio dell'RR trasfusionale è particolarmente importante in quanto:

- è parte essenziale del *risk assessment*;
- è un supporto basilare la scelta delle strategie di sanità pubblica che possono indurre alla introduzione o meno di provvedimenti di diversa natura (screening, sospensione temporanea, definitiva, etc.);
- è una delle informazioni necessarie a indirizzare verso una corretta gestione della terapia trasfusionale;
- è una informazione dovuta al paziente che va incontro a terapia trasfusionale.

Dall'analisi dei dati riportati nel presente lavoro si riscontra che le positività complessive (HIV, HBV, HCV) nei donatori FT sono 16,9 volte superiori rispetto a quelle rilevate nei donatori RT.

Rapportando il dato delle positività rilevate alla popolazione generale dei donatori, suddivisa per classi d'età (Tabella 8), si evidenzia che le positività per HIV si distribuiscono maggiormente nella classe d'età 26-35 anni, sia nei donatori FT sia nei donatori RT.

Il numero più alto di soggetti FT HCV positivi si riscontra nelle classi d'età 56-65 anni, mentre nei donatori RT le positività per HCV sono più alte nelle classi d'età 26-35 e 36-45 anni.

Per HBV, infine, si evidenzia che, così come per HCV, il numero di soggetti FT positivi è maggiore nella classe d'età 56-65 anni, mentre i RT mostrano un numero di positività più alto per la classe d'età 56-65 anni e per gli over 65. È interessante notare che, nelle fasce di età più giovani (18-35 anni), quindi incluse nella quota di popolazione vaccinata per HBV *ex lege*, i donatori RT mostrano un numero di positività per HBV che può essere considerato residuale.

È interessante anche la valutazione dei quadri sierologici e molecolari dei donatori positivi: si osserva un'elevata percentuale di soggetti positivi per il solo marcatore sierologico nel caso di HCV (36,3%) e un'analoga distribuzione per HIV e HBV (intorno al 4%).

Per HBV si osserva, negli anni, una diminuzione dei casi totali e dei casi positivi per entrambi i marcatori (EIA+/NAT+); si riducono come numero assoluto e anche in percentuale i casi positivi

per il solo marcatore sierologico (EIA+/NAT-), mentre aumentano in numero assoluto e in termini percentuali i soggetti EIA-/NAT+, probabilmente per il miglioramento della sensibilità dei test NAT. Negli ultimi anni, infatti, in particolar modo per il test HBV NAT, l'aumento della sensibilità risulta particolarmente rilevante, anche per il progressivo passaggio dai test in pool ai test su singolo campione.

La prevalenza di HBsAg e HBV DNA nei nuovi donatori nel periodo dal 2009 al 2018 in Italia è stata due volte più elevata rispetto a quella rilevata per l'infezione da HCV e di circa 12 volte più elevata di quella da HIV: rispettivamente, $175,6 \times 10^5$ per HBV, $81,9 \times 10^5$ per HCV e $14,8 \times 10^5$ per HIV. Invece, il tasso di incidenza di nuove infezioni da HBV nei donatori periodici risulta di poco superiore a quello di HCV e inferiore a quello delle infezioni da HIV: $2,68 \times 10^5$ per HBV, $2,06 \times 10^5$ per HCV e $4,10 \times 10^5$ per HIV.

Da segnalare è che i dati di prevalenza mostrano una tendenza alla diminuzione nel corso del periodo di osservazione per HCV e HBV, mentre quello di HIV si mantiene costante.

I tassi di incidenza presentano, analogamente, una tendenza alla riduzione per HCV e HBV, mentre rimane stabile quello per HIV.

La distribuzione sul territorio nazionale mostra un valore di prevalenza e di incidenza per HCV maggiore al Sud e Isole, mentre per HIV valori di prevalenza e di incidenza più elevati al Centro, Sud e Isole rispetto al Nord; l'infezione da HBV mostra una maggiore prevalenza nelle regioni del Sud e Isole, mentre il tasso di incidenza è maggiore nelle regioni del Centro.

I fattori di rischio registrati presso i Servizi trasfusionali confermano principalmente la via di trasmissione parenterale per HCV e HBV, e sessuale per HIV, per il quale si riporta una già nota prevalenza di trasmissione attraverso rapporti eterosessuali (due terzi dei casi) rispetto a quelli omosessuali (un terzo dei casi).

Gli approfondimenti sulla infezione da HBV nei donatori italiani mostrano che, su un totale di 6.250 casi di positività per uno o entrambi i marcatori sierologici e/o molecolari, 1.378 presentano la positività per il solo HBV DNA e, di questi, il 97,2% è costituito da soggetti con OBI; appare quanto mai rilevante la considerazione di tali soggetti ai fini della valutazione dell'RR.

Nell'ambito dei donatori OBI, il 91,9% presenta positività per anti-HBc, in combinazione con altri marcatori sierologici, il 71,6% presenta l'anticorpo anti-HBs, anch'esso in diverse combinazioni con altri marcatori sierologici, e il 3,7% presenta positività per il solo HBV DNA.

Un'attenzione particolare è stata rivolta ai dati relativi ai soggetti HBV positivi vaccinati. Per gran parte dei soggetti HBV positivi sul Sistema informativo non è riportato alcun riferimento alla vaccinazione; ne consegue che solo il 4,5% dei soggetti risulta vaccinato.

Questi quadri epidemiologici hanno importanti riflessi sulla trasmissibilità di HBV con la trasfusione e quindi sulla valutazione dell'RR: da una parte, infatti, bisogna considerare che una quota di riceventi, più rilevante nei soggetti anziani, è naturalmente immunizzata verso HBV, dall'altra, nella popolazione dei donatori i nati dal 1980 ad oggi sono vaccinati, e quindi teoricamente non più a rischio di contrarre e, di conseguenza, trasmettere il virus.

Tali dati hanno permesso di modificare, per HBV, il concetto fino ad ora utilizzato di RR inteso come quantificazione della probabilità di introdurre nel circuito trasfusionale un emocomponente con carica virale non rilevabile con i test di screening, ma in grado di trasmettere l'infezione.

Pertanto, il modello matematico di calcolo dell'RR applicato in questo studio integra il modello basato su incidenza e WP con le caratteristiche biologiche del donatore (anti-HBs <10 UI/ml) e la capacità infettante dell'unità risultata negativa ai test di screening.

Oltre ai requisiti già descritti, il modello applicato in Australia da Seed *et al.* (18) prevede la rimozione dal calcolo dell'RR del numero di unità avviate alla lavorazione industriale, in quanto non trasfuse e comunque sottoposte a trattamenti di riduzione dei patogeni.

Non è stato possibile applicare anche questo aspetto del modello al nostro calcolo in quanto in Italia non esiste una finalizzazione rigida del donatore le cui unità di plasma possono, a seconda delle necessità del momento, essere utilizzate per la trasfusione al paziente o per la produzione di farmaci plasmaderivati.

La valutazione dell'RR di trasmettere con la trasfusione una infezione è stata effettuata con i 3 metodi citati (Tabelle 24-28):

- per HCV l'RR è passato, dal 2009 al 2018, da 1 unità su 10 milioni a 1 su 15 milioni (Busch *et al.*), 1 su 28 milioni (EMA) e 1 su 45 milioni di donazioni (WHO).
- per HIV, nello stesso periodo, da 1 unità su 1,2 milioni di donazioni a 1 su 2 milioni (Busch *et al.*), 1 su 28 milioni (EMA) e 1 su 45 milioni (WHO).
- per HBV da una unità su 625.000 a 1 su 2,6 milioni (Busch *et al.*), 1 su 1,8 milioni (EMA) e 1 su 2 milioni (WHO). Va segnalato che l'applicazione parziale del modello australiano, così come riportato nel presente studio, lascia supporre che l'RR di trasmettere per via trasfusionale l'infezione da HBV in Italia possa essere sovrastimato.

Va sottolineato che nei dati italiani per HCV e HIV e in quelli degli altri Paesi industrializzati, che hanno effettuato tali valutazioni anche per HBV, l'RR è molto più elevato nei donatori FT rispetto ai donatori RT.

I nostri dati evidenziano un dato del tutto nuovo per HBV: l'RR, infatti, è più ridotto nei donatori FT rispetto ai donatori RT.

La spiegazione è ragionevolmente da ricercarsi nel fatto che i donatori FT italiani sono, per circa il 50%, di età inferiore ai 35 anni, pertanto vaccinati contro l'HBV e teoricamente non a rischio di trasmettere l'infezione da HBV; al contrario, nei donatori RT la maggior parte dei soggetti ha una età superiore a 35 anni.

L'inversione del rapporto delle positività tra donatori FT e RT, classicamente più alte nei donatori FT, può essere considerato un risultato attribuibile alla scelta di introdurre, tra i primi Paesi in Europa, la vaccinazione obbligatoria contro HBV, con un impatto significativo in termini di sicurezza trasfusionale.

Se si considera che il Regno Unito e l'Australia hanno indicato in 1/1.000.000 il "limite accettabile" di rischio per le infezioni trasmissibili con la trasfusione, possiamo desumere, dai risultati del nostro studio, che l'attuale assetto dello screening dei donatori in Italia, con il progressivo affinamento dei criteri di selezione del donatore e la maggiore sensibilità dei test utilizzati, nonché l'introduzione obbligatoria delle tecnologie molecolari, ha permesso di raggiungere valori di RR per HIV, HCV e HBV, ben al di sotto del limite di accettabilità, a garanzia di un livello molto elevato di sicurezza trasfusionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute. Decreto del 21 dicembre 2007. Istituzione del sistema informativo dei servizi trasfusionali. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 13 del 16 gennaio 2008.
2. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 1° aprile 2008 Regole tecniche e di sicurezza per il funzionamento del Sistema pubblico di connettività previste dall'articoli 71, comma 1-bis del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82, recante il Codice dell'amministrazione digitale. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 144 del 21 giugno 2008.
3. Italia. Decreto legislativo n. 82 del 7 marzo 2005. Codice dell'amministrazione digitale. *Gazzetta Ufficiale* n. 112 - *Supplemento Ordinario* n. 9 del 16 maggio 2005.
4. Italia. Decreto legislativo n. 235 del 30 dicembre 2010. Modifiche ed integrazioni al decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82, recante Codice dell'amministrazione digitale, a norma dell'articolo 33 della legge 18 giugno 2009, n.69. (*Gazzetta Ufficiale* n. 6 - *Supplemento Ordinario* n. 8 del 10 gennaio 2011).
5. UNI 10529. *Medicina trasfusionale Scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1996.
6. Regan FAM, Patricia Hewitt P, Barbara JAJ, Contreras M on behalf of the current TTI Study Group. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20,000 units of blood. *BMJ* 2000;320:403-6.
7. Soldan K, Barbara JAJ, Ramsay ME, Hall AJ. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. *Vox Sang* 2003;84:274-86.
8. Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, *et al.* Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1721-5.
9. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
10. Korelitz JJ, Busch MP, Kleinman SH *et al.* A method for estimating hepatitis B virus incidence rates in volunteer blood donors. *Transfusion* 1997;37:634-40.
11. Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002;42:966-72.
12. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, *et al.* A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-64.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on epidemiological data on blood transmissible infections*. London: European Medicines Agency; 2016. (EMA/CHMP/BWP/548524/2008 rev 1).
14. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 4: Guidelines on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. In: *Sixty-seventh report*. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series; no. 1004). p.163-196.
15. Italia. Legge n. 219 del 21 ottobre 2005. Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della Produzione nazionale degli emoderivati. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 251 del 27 ottobre 2005.

16. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components - Recommendation No. R (95) 15, 19th Edition*. Strasbourg Council of Europe; 2017.
17. Ministero della Salute. Decreto del 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. *Gazzetta Ufficiale* n. 300 - *Supplemento ordinario* n. 69, 28 dicembre 2015.
18. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, and the Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members. Update of the statements and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2019;71(2):397-408.
19. Weusten J, Vermeulen M, van Drimmelen H, *et al.* Refinement of a viral transmission risk model for blood donations in seroconversion window phase screened by nucleic acid testing in different pool sizes and repeat test algorithms. *Transfusion* 2011;51:203-15.
20. Seed CR, Kiely P, Hoad VC, Keller AJ. Refining the risk estimate for transfusion-transmission of occult hepatitis B virus. *Vox Sang* 2017;112:3-8.
21. Velati C, Romanò L, Fomiatti L, Baruffi L, Zanetti AR, SIMTI Research Group. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. *Transfusion* 2008;48:2205-13.
22. Velati C, Romanò L, Piccinini V, *et al.* Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted hepatitis C virus and human immunodeficiency virus after the implementation of nucleic acid testing in Italy: a 7-years (2009-2015) survey. *Blood Transfus* 2018;16(5):422-32.
23. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Fearon MA, Allain JP. Current incidence and residual risk of HIV, HBV and HCV at Canadian Blood Services. *Vox Sang* 2012;103:83-6.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2019, 3° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, dicembre 2019